UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 9

FACULTÉ DE MÉDECINE

ACTION THÉRAPEUTIQUE DU 606 EN DEHORS DE LA SYPHILIS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Janvier 1912

PAR

Entcho TONEFF

Né à Leskovetz (Bulgarie), le 18 septembre 1884

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse

RAUZIER, Professeur, *Président.*
GRANEL, Professeur
VEDEL, Agrégé
LAGRIFFOUL, Agrégé

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse et Rue Dom-Vaissette

1912

ACTION THÉRAPEUTIQUE DU 606

EN DEHORS DE LA SYPHILIS

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 9

FACULTÉ DE MÉDECINE

ACTION THÉRAPEUTIQUE DU 606 EN DEHORS DE LA SYPHILIS

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Janvier 1912

PAR

Entcho TONEFF

Né à Leskovetz (Bulgarie), le 18 septembre 1884

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

ACAD. MONTP. BAT. BIBL.

Examinateurs de la Thèse

RAUZIER, Professeur, *Président.*
GRANEL, Professeur
VEDEL, Agrégé
LAGRIFFOUL, Agrégé

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse et Rue Dom-Vaissette

1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)	Doyen.
SARDA	Assesseur.
IZARD	Secrétaire

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. De ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Profes. honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT, HAMELIN (✲).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib. ch. de c.
Clinique gynécologique	De ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, ag. lib. ch. de c.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.)	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	FLEIG (ch. d. fonct.)

Examinateurs de la thèse :

MM. RAUZIER, *Président.*	MM. VEDEL, *Agrégé.*
GRANEL, *Professeur.*	LAGRIFFOUL, *Agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie ce modeste travail en témoignage de ma profonde reconnaissanee et de mon affection.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A MADEMOISELLE Dr M. SCHMIDT

A MON COUSIN LE DOCTEUR T. DOBRINOFF

Mon premier maître en médecine.

A MON AMI LE DOCTEUR CH. GÉRARDIN

E. TONEFF.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUZIER

qui fut mon maître le plus admiré
et celui à qui je dois le plus.

A MON SYMPATHIQUE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESEUR GRANEL

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VEDEL

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAGRIFFOUL

E. TONEFF.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0108

AVANT-PROPOS

Sur le point de terminer nos études médicales, tandis qu'approche pour nous le moment de quitter la France, ce pays que nous sommes heureux de pouvoir considérer comme notre seconde patrie, il nous est impossible de penser sans émotion aux années heureuses de notre vie d'étudiant. Nous en emporterons un ineffaçable souvenir.

Avant d'accomplir le dernier acte de notre scolarité, nous tenons à adresser nos sentiments de vive reconnaissance à nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux dont l'enseignement, à la fois instructif et attrayant, nous a préparé à la carrière médicale ; dont la coutumière bienveillance nous a rendu particulièrement agréable notre séjour auprès d'eux.

Nous devons remercier plus particulièrement M. le professeur agrégé Vedel à l'amabilité duquel nous devons

d'avoir pu ajouter à ce travail quatre observations inédites, et M. le professeur agrégé Lagriffoul qui nous a suggéré l'idée de ce travail.

Enfin nous ne voudrions pas terminer nos années d'études sans adresser aussi un souvenir reconnaissant à tous les amis que nous laissons en France, à tous ceux qui, par leur camaraderie aimable, ont contribué pour une grande part à nous faire aimer leur patrie.

ACTION THÉRAPEUTIQUE
DU 606
EN DEHORS DE LA SYPHILIS

INTRODUCTION

Il semble que ce soit le sort de tout agent thérapeutique nouveau, surtout s'il jouit de quelque propriété réelle, de présenter, au début de son ère clinique, une phase de notoriété exagérée.

Le progrès n'a pas modéré ces enthousiasmes, et il semble bien qu'après tant d'autres, le dioxydiamido-arsénobenzol, Salvarsan du commerce, 606 d'Ehrlich, soit la panacée universelle du moment, le remède du jour. Médication tenue pour infaillible de la syphilis, il ne sera bientôt plus de maladies, aiguës ou chroniques, dans lesquelles son action n'ait pas été tentée.

De même qu'on commence à mettre en doute l'infaillibilité de son pouvoir tréponémicide, de même il est utile de faire dans le chaos disparate des affections auxquelles on l'a opposé un travail de classement et d'analyse. Car si le 606 peut être dans certains cas un merveilleux médi-

cament, il ne peut cependant guérir tous les maux. Il est d'autant plus utile de mettre en relief les cas dans lesquels il peut donner des résultats heureux, qu'il paraît se montrer particulièrement efficace dans diverses affections vis-à-vis desquelles nous nous trouvions jusqu'à lui à peu près désarmés.

Il est tout un groupe de maladies à protozoaires isolées non seulement par les ressemblances morphologiques de leurs éléments parasitaires, mais encore par la façon dont elles se comportent vis-à-vis de la thérapeutique usuelle. Lorsqu'on injecte à un individu atteint par exemple de trypanosomiase, 1 gr. à 1 gr. 50 d'atoxyl, les parasites disparaissent immédiatement du sang et des ganglions lymphatiques, et une poussée fébrile se produit, due à la libération des endotoxines trypanosomiques (réaction trypanolytique). Mais, vers le dixième jour, les éléments figurés reparaissent et la maladie reprend son cours normal. Si l'on essaye alors une nouvelle injection d'atoxyl, on n'obtient plus les effets observés à la première tentative. Les parasites ne disparaissent plus, ils sont comme insensibles à l'action de l'agent arsenical. Un phénomène d'accoutumance s'est produit, entravant désormais les tentatives thérapeutiques ; il s'est créé des races arséno-résistantes, vaccinées, — que l'on me passe l'expression, — contre l'arsenic.

L'idéal serait donc d'obtenir d'un coup la stérilisation complète de l'organisme par une seule injection suffisamment active. Mais pour l'atoxyl en particulier la dose limite non toxique est encore bien inférieure à la dose stérilisante. La question revenait donc à chercher un composé arsenical jouissant d'un pouvoir bactéricide suffisant tout en présentant, vis-à-vis de l'organisme infecté, une toxicité moindre. C'est dans ce sens déjà que l'atoxyl

avait remplacé la liqueur de Fowler ; l'arsacétine, l'arsénophénylglycine remplacèrent à leur tour l'atoxyl. Et à mesure qu'on s'élevait dans cette série grandissante des composés arsénico-organiques on rapprochait de plus en plus les deux doses limites : la dose thérapeutique maxima, la dose minima nécessaire à l'extermination radicale et définitive des germes morbides. Il semble qu'Ehrlich en découvrant le 606, terme de cette série, ait enfin trouvé le corps recherché, présentant une activité maxima contre les microbes tout en respectant l'organisme au maximum : le premier qui permît d'administrer une dose suffisante d'arsenic sans crainte d'intoxiquer le malade. Ce corps vraiment parasitotrope paraît se fixer sur les éléments parasitaires avec une prédilection marquée, respectant les éléments de l'organisme, à peu près comme un colorant électif colore de préférence les noyaux, respectant les autres constituants cellulaires. On conçoit que, grâce à cette propriété, le 606 puisse être à la fois très activement bactéricide et très peu toxique pour l'organisme. Ces deux qualités du nouveau médicament ont fait sa valeur thérapeutique.

Et cette valeur, bientôt expérimentée par des multitudes de praticiens, a fait considérer le 606 comme un spécifique de la syphilis. L'énorme importance de cette affection, sa diffusion, sa gravité fréquente, unies à l'impuissance souvent notée de la thérapeutique actuelle, ont attiré l'attention des médecins vers la syphilis, et ont fait oublier que d'autres affections, nombreuses, étaient justiciables aussi de la thérapeutique arsenicale. Le typhus récurrent est rare, la trypanosomiase s'observe bien rarement dans nos climats, l'angine de Vincent, d'ailleurs peu fréquente aussi, guérit en général assez bien par des moyens plus simples ; la syphilis

seule restait, champ d'expérience quotidien pour la médication nouvelle, elle fit oublier les autres indications du Salvarsan.

Cependant c'est au sujet du typhus récurrent qu'Ehrlich fit ses lentes et laborieuses recherches, qu'Hata étudia expérimentalement l'action du médicament nouveau. Plus tard seulement, et guidés par la similitude des éléments pathogènes, il l'appliquèrent au traitement de la syphilis. Des rapprochements semblables furent faits par d'autres auteurs. Après le spirochète d'Obermeier et le tréponème on lutta par le 606 contre le trypanosome, contre la bilharzia, contre l'association fuso-spirillaire de Vincent. Dans toutes les spirillémies le traitement nouveau fut essayé, puis dans presque toutes les infections parasitaires. Et le cadre de ses applications allait grandissant, on prenait du typhus récurrent au typhus exanthématique, guidé par les seules relations plutôt vagues qui semblent rapprocher leur mode de contagion. Dans toutes les affections où une thérapeutique arsenicale était déjà employée, on essaya le nouveau composé arsenico-organique, dont l'activité était plus grande et la toxicité moindre ; que sa vogue aussi présentait sans cesse à l'esprit du praticien. Cette dernière raison surtout semble l'avoir fait employer enfin dans un grand nombre d'affections disparates : maladies de la nutrition, maladies infectieuses, tumeurs, affections mal définies encore telles que l'ophtalmie sympathique.

Maintenant que la campagne tapageuse du début s'est apaisée, que l'engouement pour la méthode s'est un peu calmé, l'heure semble propice pour passer en revue les résultats obtenus, pour essayer d'en tirer des conclusions impartiales. Arme souvent très active dans des

affections quelquefois incurables jusqu'à ce jour, le Salvarsan peut être pour le praticien un agent précieux ; si dans certains cas son action fut douteuse ou nulle, elle fournit dans d'autres de bons résultats qu'il est intéressant de noter et dont il est utile de se souvenir.

Pour l'étude, on peut grouper les affections diverses contre lesquelles fut employée le dioxydiamidoarséno-benzol en trois catégories différentes :

1° Les maladies à protozoaires, but initial des études d'Ehrlich et Hata, dans lesquelles il apparaît comme l'aboutissant raisonné de longues et scientifiques recherches.

2° Les maladies justiciables déjà de la thérapeutique arsenicale, dans lesquelles il était logique encore d'employer le Salvarsan, forme active et peu toxique d'arsenic organique.

3° Enfin un groupe d'affections disparates, sans lien entre elles ni avec les précédentes, dans lesquelles l'insuffisance de la thérapeutique jusqu'alors en usage a seule poussé les auteurs à essayer un médicament nouveau dont rien ne permettait, logiquement, d'escompter à l'avance les effets favorables.

CHAPITRE PREMIER

LE SALVARSAN DANS LES MALADIES A PROTOZOAIRES

I. Fièvre récurrente.

1° *Résultats expérimentaux.* — Hata a étudié expérimentalement sur les spirilles de la fièvre récurrente l'action du dioxydiamidoarsénobenzol. Après avoir noté l'action sur ces microorganismes de toute une série de composés arsenico-organiques, il conclut que le 606 est à la fois le plus actif et le moins toxique de ces produits, laissant bien loin derrière lui les composés antérieurement connus et employés, tels que l'atoxyl, l'arsacétine, l'arsénophénylglycine, l'acide dichlorophénolarsinique, l'oxyde d'aminophénolarsine, etc. Il est intéressant ici de relater avec quelques détails les résultats de ses expériences avec le Salvarsan : *In vitro* il ne s'est pas montré

très actif contre les spirilles. Il ne les tuait, et par conséquent ne les immobilisait, que lentement et à fortes doses : il fallait des solutions à 1 pour 4000 pour obtenir ce résultat. *In vivo* les résultats furent plus nets et ceci est conforme à ce qui s'était passé avec les composés antérieurement étudiés, tous plus actifs *in vivo* qu'*in vitro*. Ehrlich expliquait ce phénomène par la formation de produits de réduction au sein de l'organisme, produits dont l'activité serait incomparablement plus grande que celle du corps oxydé. Quoi qu'il en soit de la théorie, voici les résultats fournis par l'expérimentation : Hata inocula des souris avec des races de bacilles les uns européens, les autres africains ; il leur injecta ensuite des doses variables de 606, soit en une, soit en deux ou même trois séances plus ou moins espacées. Sur 24 animaux auxquels la médication fut appliquée et le 606 injecté à des doses variant de 1/500 à 1/3000 par 20 grammes, 4 seulement moururent et sur ces 4 un seul mourut nettement de récidive. A des doses plus faibles : 1/4500 à 1/10000 la mortalité atteignit 44 p. 100. Mais les animaux témoins ayant donné dans tous les cas une mortalité de 100 p. 100, on fut en droit de conclure que le Salvarsan, s'il n'était pas un médicament infaillible, était du moins un très bon médicament, bien supérieur en tous cas à l'atoxyl, à l'arsacétine, à l'acétylphénylglycine.

Cette étude expérimentale sur l'action du 606 contre le spirochete Obermeieri fut continuée et complétée par d'autres auteurs : I. Mac Intosch, comme Hata, opéra sur des rats infectés ; il put se convaincre que le 606 à la dose de 0 gr. 05 par kilog. d'animal permettait d'obtenir en un temps très court, variant entre 18 et 24 heures, une

guérison définitive de la maladie avec disparition des spirilles du sang.

Sur le rat encore expérimentèrent W.-L. Yakimoff et N.-Kohl Yakimoff. Ils inoculèrent le spirochete Duttoni et obtinrent une infection généralisée durant peu et présentant deux ou trois rechutes. Le dioxydiamidoarsénobenzol fut employé tantôt au premier, tantôt au second, tantôt seulement au troisième jour. La grande majorité des animaux ont guéri définitivement ; quelques-uns seulement ont présenté des rechutes.

Sur les singes les résultats furent semblables : Sergent et Gillot ont eu l'occasion de traiter par l'arsénobenzol quelques-uns de ces animaux infectés par le spirille. Ils ont obtenu la disparition complète des parasites du sang.

2° *Résultats cliniques.* — Iversen le premier transporta en clinique cette méthode jusque-là expérimentale. Il opéra à Saint-Pétersbourg sur 58 malades atteints de fièvre récurrente nettement caractérisée. A doses faibles : 0 gr. 05 à 0 gr. 10, le médicament non seulement restait inactif, mais encore semblait faire croître le nombre des spirilles du sang. Augmentant progressivement la dose, il reconnut que, pour obtenir un résultat, il était nécessaire d'injecter au moins 30 centigrammes. A cette dose, on observe d'abord une élévation de la courbe thermique accompagnée de quelques phénomènes critiques, puis une chute brusque de la température et même une hypothermie assez marquée (jusqu'à 35°). La rétrocession des principaux symptômes accompagne cette chute thermique et les spirilles disparaissent du sang pour n'y plus reparaître. Quant à l'état général, il se rétablit en quelques jours, quelquefois avec une légère réascension de la température, qui ne saurait d'ailleurs en aucun cas faire

songer à une récidive. Iversen avait obtenu antérieurement 52 p. 100 de récidives avec l'arsacétine, et 15 p. 100 avec l'atoxyl. Avec le nouveau traitement, sur les 58 malades soignés 4 seulement récidivèrent. Encore est-il à noter que sur ces 4 malades 2 avaient été injectés au premier jour du second paroxysme, alors que les spirochètes du sang sont rares, ce qui est contraire aux recommandations d'Ehrlich. Par contre, on ne note qu'un seul cas de mort par intoxication. Une femme, dont les antécédents d'ailleurs étaient chargés (névrose et alcoolisme), mourut au huitième jour, présentant des hémorragies cutanées, un exanthème du type scarlatineux et une néphrite aiguë avec œdèmes.

Bitter et Dreyer arrivent à des conclusions semblables au sujet de 13 malades traités au Caire par le 606. De ces 13 malades, 9 ont été traités au premier accès, 3 au deuxième, 1 au troisième. 6 sont sortis de l'hôpital guéris ; les 7 autres étaient encore en traitement quand les résultats furent publiés, mais leur température était redevenue normale, et tout permettait d'espérer qu'un rétablissement complet suivrait à brève échéance.

Ardin-Delteil, Nègre et Raymond ont traité à Alger par l'arsénobenzol deux malades atteints de typhus récurrent : dans les deux cas ce mode de traitement leur a donné de bons résultats. Voici d'ailleurs les faits : Dans un premier cas, un garçon de laboratoire, accidentellement inoculé, présente une forme d'intensité moyenne avec température à 39°8 et pouls à 102. Il est injecté 24 heures après le début de sa maladie, à 7 heures du soir, avec 60 centigr. de Salvarsan. L'injection est bien tolérée, amène peu de phénomènes réactionnels, mais vers la fin de la nuit se produit une crise sudorale avec sensation de bien-être. A 10 heures du soir, le nombre

des spirilles commençait à diminuer pour disparaître entièrement le lendemain matin à 7 heures, soit 12 heures après l'injection. Le malade guérit rapidement et sans récidive. Le second sujet présentait une forme plus grave : abattement profond, température élevée, peau sèche, vomissements, diarrhée, foie débordant les fausses côtes, rate énorme. Le premier accès est suivi, après 7 jours d'accalmie, d'une récidive. Nouvelle crise au quatorzième jour. Cette fois, 9 heures après le début, à 5 heures du soir, injection intraveineuse de 60 centigr. d'arsénobenzol. Frissons violents, élévation de la température à 41°2, vomissements bilieux, diarrhée profuse, puis ces accidents se calment, le mieux s'installe rapidement et l'on trouve le lendemain matin la malade levée et guérie.

Sergent, Gillol et Foley enfin présentent, le 1er juillet 1911, une note à la Société de biologie, au sujet d'une épidémie de typhus récurrent dans le Sud-Oranais. Ils affirment que l'arsénobenzol leur a toujours donné de très bons résultats ; Rodhain. Pons et Von den Branden, exposent dans les Annales de l'Institut Pasteur les bons résultats qu'ils ont obtenus par l'arsénobenzol dans le traitement de la fièvre récurrente.

En résumé, tous les auteurs qui ont expérimenté le 606 contre le typhus récurrent sont unanimes à le considérer comme un moyen d'action efficace et précieux. Comme le dit Ardin-Delteil : « Dans une affection où jusqu'ici le traitement se bornait à être symptomatique et ne pouvait ni arrêter, ni abréger la maladie, il semble que nous possédions dans l'arsénobenzol un médicament spécifique, vraiment remarquable par son action curative sûre et rapide. Il nous paraît appelé à prendre dans le traitement de cette infection spirillaire une place prépondérante. »

Mais comment employer le Salvarsan dans le traitement de cette affection ? Il est quelques détails de pratique qu'il nous faut préciser et sur lesquels nous nous permettons d'insister parce que le typhus récurrent semble être, ainsi qu'on le verra par la suite, la maladie dans laquelle la médication d'Ehrlich produit les meilleurs effets. Paraissant être pour elle une médication vraiment spécifique, nous devons préciser le mode d'administration et la dose. Les auteurs sont à peu près d'accord actuellement pour conseiller la voie intraveineuse à cause de la douleur moindre au point d'inoculation. Ardin-Delteil, Nègre et Raymond insistent sur la valeur spéciale de cette voie d'introduction qui permet seule, disent-ils, de produire sur l'organisme l'action massive, brusque, immédiate, nécessaire pour la destruction totale des spirochètes. Pour les mêmes raisons on semble avoir intérêt, et c'est là la méthode que l'on suit en général, contrairement à la méthode d'Iversen, à injecter une dose rélativement forte de médicament : 60 centigr. au lieu de 30. Ehrlich en effet insistait déjà sur la nécessité d'agir d'emblée par des doses massives. Ce que Lévaditi et Stanesco (1) ont montré pour les sérums spécifiques est vrai aussi pour les médicaments employés contre les spirilles : Une dose primitivement insuffisante fait apparaître, lors de la récidive, des races microbiennes modifiées, immunisées vis-à-vis du produit employé et qui lui résistent désormais. Il faut donc, et nous avons déjà insisté sur cette nécessité, produire d'emblée, par une action énergique, une désinfec-

---

(1) Immunisation des spirilles contre les anticorps par action des sérums spécifiques *in vitro* (Soc. de Pathol. exotique, 8 juin 1910).

tion complète et définitive. C'est ainsi que le traitement de la fièvre récurrente par le 606 se résume en somme en cette brève formule : Injection intraveineuse d'une dose forte (60 centigr.).

II. — Frambœsia ou Pian.

Le Pian paraît, au même titre que la fièvre récurrente, justiciable du traitement arsenico-organique par le Salvarsan. Expérimentalement, le spirochete pertenuis fut inoculé par H. Nichols dans le testicule à des lapins ; il disparut entièrement et immédiatement après l'injection de 4 mgr. 5 de préparation par kilogramme d'animal. L'expérience fut répétée 4 fois et fut 3 fois concluante ; dans un cas seulement les lésions ne rétrocédèrent point, mais les spirochètes disparurent de la glande.

Cette thérapeutique a été appliquée à l'homme par Strong à Manille. D'après Ehrlich, qui le cite, les résultats obtenus auraient été favorables. Noc et Stevenel à la Martinique ont eu l'occasion de soigner par le Salvarsan deux malades atteints de Frambœsia et ont obtenu deux succès encourageants.

En somme, les résultats obtenus jusqu'ici ont été bons, mais ils ne sont point assez nombreux encore pour nous permettre de poser une conclusion ferme. Il faut attendre, avant de se prononcer, d'autres essais, essais d'autant plus intéressants et utiles que, dans le Pian comme dans le typhus récurrent, le traitement

employé jusqu'à aujourd'hui (mercure et iode) se montre souvent d'une insuffisance manifeste.

III. — Angine de Vincent. — Spirochètes normaux de la bouche. — Stomatites.

Gerber, voulant suivre pas à pas l'action du dioxydiamidoarsénobenzol sur le tréponème de la syphilis, essaya de rechercher systématiquement celui-ci dans les plaques muqueuses buccales des malades traités par cette nouvelle méthode. Il se heurta dans cette recherche à une double difficulté : la découverte difficile du microorganisme pathogène, sa confusion par contre facile avec les spirochètes normaux de la bouche. Il eut alors l'idée d'apprécier l'action de l'arsénobenzol sur le tréponème par son action, concomitante et facile à mettre en évidence, sur ces derniers éléments. Cette méthode ne s'est point montrée exacte, mais elle a permis d'établir que le Salvarsan était peu actif contre les spirochètes buccaux. Dans deux cas il fut injecté à la dose de 30 centigr. et ne produisit aucun effet notable. Injecté à la dose de 50 centigr., il n'amena qu'une perte de mobilité transitoire de ces microorganismes. 8 jours après l'injection, ils reparaissaient aussi nombreux et aussi vivaces qu'avant le traitement.

Contre les spirochètes de l'angine de Vincent, le Salvarsan s'est montré plus actif. Ehrlich le premier, il y a un peu plus d'un an, obtint une guérison en 4 jours, signala le fait et appela des recherches nouvelles.

A sa suite, Rumpel traita par le Salvarsan 7 cas

d'angine de Vincent, en évitant toute autre thérapeutique. Il injecta des doses variant entre 30 et 50 centigr., et, sauf dans un cas qui fut reconnu plus tard comme cancer du larynx, tous ses malades guérirent : trois en 5-6 jours, trois en 13-16 jours. La disparition objective des spirilles fut constatée en 4-6 jours pour les premiers, 15-20 jours pour les seconds.

Gerber a soigné à son tour par le 606 deux angines de Vincent datant l'une d'une semaine environ, l'autre de 8 semaines. Les quantités de 606 injectées furent respectivement de 50 et de 60 centigr. Il obtint dans les deux cas une cessation immédiate de la douleur et une guérison complète, avec *restitutio ad integrum* et disparition de l'adénopathie en 4-5 jours. Les spirilles et les bacilles, dans le cas qui datait de 8 semaines, disparurent entièrement en douze jours.

Le Blaye eut à traiter une angine ulcéro-membraneuse qui datait de 2 mois et résistait à tous les traitements. Il employa le 606 et obtint en 5 jours une guérison complète.

Ehrlich, Rumpel, Gerber, Le Blaye ont employé l'arsénobenzol en injections intraveineuses. Ce mode de traitement, rationnel dans la syphilis et les spirillémies qui sont des maladies *totius substantiæ*, est moins logique dans l'angine ulcéro-membraneuse fuso-spirillaire, infection localisée à la bouche. D'autant plus que, si l'arsenic s'élimine par la bouche, il semble que ce soit seulement en de très faibles proportions.

Achard et Flandrin ont eu à soigner une malade chez laquelle une ulcération large et irrégulière de l'amygdale droite résistait à tous les traitements employés. L'affection s'aggravait malgré le traitement institué, ce qui décida les auteurs à « tenter des applications locales

d'arsénobenzol en solution légèrement alcaline. Comme elles sont très douloureuses, on les remplaça le même jour par une solution acide à 60 centigr. par 10 cc. ». La température tomba en un jour de 39° à 37°6 et l'ulcération se détergea. On appliqua alors le 606 en poudre, et, en 24 heures, les bacilles et les spirilles disparurent de l'exsudat. Le malade avait perdu sa luette à la bataille, il guérit néanmoins entièrement et avec rapidité.

Sourdel a suivi l'exemple d'Achard et Flandrin et s'est adressé aussi aux applications locales du médicament dans un cas d'angine ulcéro-membraneuse. Il toucha la lésion avec un tampon de ouate imbibé de glycérine et trempé dans la poudre d'arsénobenzol. Après le premier attouchement l'amélioration fut nette. La guérison fut obtenue au second.

En somme, Gerber, qui n'avait encore expérimenté l'arsénobenzol qu'en injections, contre l'association fuso-spirillaire, concluait déjà à sa grosse importance thérapeutique contre les cas rebelles d'angine de Vincent. Mais cette méthode restait réservée aux cas graves à cause de l'importance de la réaction, quelquefois même de sa gravité. Gouget, après avoir étudié ce médicament et ses divers modes d'administration, affirme que « le Salvarsan est un médicament particulièrement actif contre l'angine de Vincent. A tous les points de vue, facilité, innocuité, efficacité, les applications locales représentent le procédé de choix ». Et, dit Sourdel, étant donnée l'innocuité absolue des applications locales de Salvarsan, il n'y a pas lieu d'en limiter les indications aux cas rebelles à la thérapeutique usuelle.

Il nous faut signaler, à propos de l'angine de Vincent et des spirilles de la bouche, l'opinion de Gerber au sujet de certaines stomatites non spécifiques. D'après cet

auteur, l'arsénobenzol aurait aussi une action utile, en applications locales, contre diverses stomatites et en particulier la stomatite mercurielle ; il fournirait aussi un mode de traitement utile du scorbut. Il explique cette action par le rôle assez grand que semblent jouer dans ces affections les spirochètes buccaux.

IV. — Balanite érosive. — Spirillémie indéterminée.

Milian tient à rapprocher de l'angine de Vincent la symbiose fuso-spirillaire de la balanite érosive de Berdaille et Bataille, dont l'aspect microscopique est identique à celui de l'angine ulcéro-membraneuse. Cette similitude de l'agent pathogène devait conduire Milian à appliquer à la balanite le traitement d'Ehrlich, comme il venait de l'être à l'angine de Vincent. Et en effet le Salvarsan employé guérit, nous dit l'auteur, en un clin d'œil la balano-posthite à écoulement purulent même très abondant.

On peut rapprocher encore des angines à spirilles, par son agent parasitaire, le cas resté d'ailleurs isolé de Thiroloix et Durand : Une femme fait une appendicite aiguë avec complications pulmonaires et poussée thermique. L'examen et la culture du sang firent découvrir comme agent pathogène un spirochète spécial que l'on retrouva au niveau des poumons ; il était associé à un petit bacille très mobile. Deux injections d'arsénobenzol suffirent pour améliorer l'état général ; le spirochète disparut du sang et la malade guérit après une colpotomie.

V. — Maladie du sommeil.

Il ne s'agit plus ici d'une maladie à spirilles, et nous sortons maintenant des affections au sujet desquelles a été primitivement étudié le traitement d'Ehrlich et Hata. Mais ici encore il s'agit d'infections à protozoaires et de ce fait un rapprochement pouvait être établi ; d'autant plus que spirilles et trypanosomes sont placés côte à côte dans le groupe des flagellés. De plus, comme la trypanosomiase était justiciable du seul traitement arsenical, il était logique d'employer contre elle le Salvarsan, forme peu toxique à des doses déjà fortement actives.

L'étude expérimentale de la médication par l'arsénobenzol dans la trypanosomiase fut faite par M. Yakimov et M^me^ Kohl Yakimova. Ils ont injecté dans le péritoine de souris blanches le trypanosoma tugulense (Tick fever) ; puis, une fois l'injection déclarée, ils faisaient l'injection de 606 à la dose de 0 gr. 15 centig. par kilog. d'animal. Cette injection fut pratiquée deux fois dès l'apparition des bacilles dans le sang, trois fois le lendemain, cinq fois le troisième jour, une fois le quatrième jour seulement. On vit à sa suite les parasites disparaître du sang avec une rapidité surprenante. En un temps qui varia de 45 à 65 minutes, le sang était privé de germes. Aucune récidive n'a été observée. Dans deux cas le Salvarsan fut injecté au moment même de l'inoculation ; il empêcha alors l'infection de se produire. Il semble même pouvoir jouer un rôle préventif : dans deux cas précédés l'un de

vingt-quatre heures, l'autre de quarante-huit heures par une injection d'arsénobenzol, les tentatives d'inoculation restèrent infructueuses.

Restait à appliquer à la clinique les brillants résultats de ces expériences de laboratoire. Braden a injecté à des malades atteints de trypanosomiase des doses d'arsénobenzol variant de trente à soixante centigrammes : il a obtenu dans tous les cas une disparition rapide des parasites. Mais les conclusions de ces essais, d'ailleurs peu nombreux, pratiqués pour une seule race de trypanosomes, ne peuvent peut-être pas être généralisées, d'autant qu'il semble y avoir plusieurs races de ces parasites dont quelques-unes en particulier seraient arséno-résistantes. Bien que ces premiers essais soient encourageants il est encore difficile de conclure ; et Darré et Martin ne considèrent pas encore le 606 comme une médication rationnelle de la maladie de sommeil.

VI.— Malaria.

Nous nous éloignons de plus en plus des affections à spirilles et les résultats obtenus commencent à devenir moins brillants. Les essais de la nouvelle thérapeutique arsenicale dans le paludisme ont donné des résultats assez discordants.

Nicolle et Conseil les premiers ont employé le Salvarsan contre l'hématozoaire, ils ont traité par cet agent thérapeutique six paludéens, et voici à peu près quelles sont leurs conclusions :

1° L'action du 606 sur le paludisme est des plus manifestes ;

2° Elle est très rapide, presque instantanée, avec baisse de la température et diminution du nombre des parasites ;

3° Elle n'est pas durable : les accès reprennent après un temps plus ou moins long ; d'abord légers ils reviennent peu à peu à leur intensité première ;

4° Elle n'est pas complète : on retrouve toujours le parasite dans le sang, en si faible quantité soit-il ;

5° Les grandes formes pigmentées (Schizontes) sont particulièrement sensibles ; les petites formes endoglobulaires un peu moins ; les corps en croissant peu ou pas.

Werner a traité par le dioxydiamidoarsénobenzol 19 cas de fièvre tierce. Chez 11 de ces malades, il injecta des doses inférieures à 50 centigr. Les hématozoaires disparurent rapidement du sang, mais il observa trois récidives. Chez 8 autres malades il obtint une guérison durable avec 60 centigr. de 606. Ces résultats sont dans l'ensemble plus favorables que ceux de Nicolle et Conseil, mais les mêmes auteurs furent moins heureux lorsqu'ils voulurent appliquer cette thérapeutique aux fièvres tropicales et leurs résultats dans ces derniers cas se rapprochent de ceux de Nicolle. Ils n'observèrent qu'une simple diminution, d'ailleurs passagère, dans le nombre de parasites sanguins. Dans la fièvre quarte le 606 resterait absolument sans action.

Iversen, encouragé par ses succès dans la fièvre récurrente, essaya le 606 contre la malaria à l'hôpital d'Obuchow. Il obtint de bons résultats dans les cas de fièvre tierce : les accès auraient cessé après une seule injection intraveineuse ; les troubles subjectifs, la

splénomégalie et, dans un cas, la cachexie disparurent rapidement.

Devant ces résultats, Iversen organisa une expédition au Caucase pour étudier plus largement l'action du Salvarsan dans la malaria. Il y traita en tout 60 cas dont 27 de fièvre tierce, 4 de fièvre quarte, 27 de fièvre tropicale et 2 de fièvre tierce tropicale. Injections pendant ou après l'accès, intramusculaires ou intraveineuses, de doses variant entre 40 et 80 centigr. Il obtint les résultats suivants. Dans la fièvre tierce, la médication fait cesser rapidement les accès, mais tandis que dans 30 p. 100 des cas les parasites disparaissent du sang en 12-24 heures et les accès ne se reproduisent plus, dans 30 p. 100 la disparition complète des hématozoaires ne fut pas obtenue. Sur les 4 cas de fièvre quarte, 2 n'eurent après l'injection que des accès moins violents ; 2 ne furent pas modifiés. Dans la fièvre tropicale enfin, l'effet ne fut pas non plus aussi favorable que dans la fièvre tierce. Il semble donc, en résumé, que le 606 ne soit point un spécifique de la malaria, son action dans cette affection étant inconstante, les parasites de la fièvre quarte et de la fièvre tropicale étant beaucoup plus résistants que ceux de la fièvre tierce.

Nocht et Werner ont fait à Hambourg une série d'essais sur des cas provenant de l'intérieur du Brésil et caractérisés par leur résistance considérable à la quinine. Il s'agissait de fièvres tierces tropicales. Le Salvarsan, en injections intramusculaires, à la dose de de 30 centigr., produisit bien un effet antiparasitaire assez rapide, mais ne suffit pas à provoquer une disparition durable des parasites.

Werner reprit ces expériences avec des doses plus fortes atteignant 60 et 70 centigr. Il reconnut que la fièvre tropicale était beaucoup plus tenace que la fièvre tierce. 11 accès de fièvre tierce furent entièrement guéris et pour 8 d'entre eux il est impossible de certifier que les parasites aient reparu. Sur 11 cas de fièvre tropicale, on ne put détruire les parasites que dans 5. Il ne semble donc pas, dit l'auteur, qu'il existe une supériorité du Salvarsan comparé à la quinine.

Les résultats de Fleckseder, enfin, concordent absolument avec ce que nous avons dit jusqu'ici, et cette unanimité des expérimentateurs permet, bien que les recherches à ce sujet ne soient pas encore terminées, de conclure avec assez de précision.

Si, en général, on ne peut pas employer l'arsénobenzol contre la malaria en tant que médication spécifique, au même titre que contre les spirilloses, il peut cependant jouer un rôle adjuvant précieux dans les cas où la quinine agit mal ou n'agit pas du tout et surtout dans la fièvre tierce. D'autre part, ainsi que le disent Nicolle et Conseil, la rapidité de son action, son influence favorable sur l'état général dans les cas très graves, semblent indiquer son emploi dans ces cas, comme première intervention thérapeutique tout au moins, le traitement classique pouvant être institué ensuite. Ceci est en concordance avec les désirs qu'Ehrlich formulait déjà : Dresser contre la malaria une action combinée des deux médicaments, quinine, Salvarsan.

VII. — Filariose.

Les applications de l'arsénobenzol à la filariose sont encore rares. Nous n'avons pu en réunir que 2 cas, dont l'un, d'ailleurs, est de diagnostic douteux. Réischman eut à soigner un employé de tramway qui présentait une néphrite syphilitique grave. Après un traitement mercuriel de quelques jours, une ponction thoracique fournit 250 gr. de liquide laiteux. L'aspect de ce liquide fit faire un nouvel examen du malade et l'on s'aperçut alors, en réexaminant des préparations de sang anciennes, qu'elles contenaient des corps spiralés, granuleux et vacuolaires. On fit une injection de Salvarsan, et par la suite on ne retrouva plus les éléments en question ; mais leur nature filarienne reste douteuse.

P. et J. Pilcher rapportent un cas plus net. Ces auteurs eurent affaire à une femme blanche originaire de la Guinée et qui présentait depuis 6 mois une chylurie paroxystique. Les embryons de filaire furent toujours trouvés dans le sang entre 11 h. 30 et minuit 30 ; on n'en trouva jamais le jour ni dans les urines. Une injection de 60 centigr. de Salvarsan fut pratiquée et entraîna une forte céphalée avec des fourmillements généralisés pendant deux jours. 24 heures après l'injection, l'urine était devenue limpide, mais pour redevenir chyleuse à la 68e heure ; elle contenait alors des filaires adultes et des embryons. A la 72e heure tout rentra dans l'ordre, et le huitième jour la malade repartait guérie sans qu'on ait retrouvé de filaires dans le sang.

En somme, le traitement de la filariose par le Salvarsan n'est encore qu'une voie ouverte. On peut cependant espérer, étant donnés les bons résultats obtenus dans les deux cas cités, que la méthode arsenicale d'Ehrlich sera ici utilement applicable.

VIII. — Bilharziose. — Bouton d'Orient. — Kala-Azar.

Ce sont là maladies exotiques, rares ou ayant donné lieu à de rares applications de l'arsénobenzol. Nous ne les citons que pour mémoire les cas étudiés étant encore trop peu nombreux pour que l'on en puisse tirer des conclusions quelconques.

A. Conor et Johanidès ont employé la méthode arsenico-organique d'Ehrlich contre la bilharziose. Ils prétendent en avoir obtenu quelques bons résultats.

Nicolle et Manceaux ont employé l'arsénobenzol chez deux malades atteints de bouton d'Orient. Dans les deux cas les effets auraient été rapides et bons : Une injection de 60 centigr. de Salvarsan cicatrisa les boutons de l'un en 20 jours. Chez l'autre, on obtint en quelques jours une amélioration manifeste. Il s'agirait donc peut-être ici d'une médication active et utile. Il est impossible de juger une méthode d'après deux cas seulement.

Moins heureux furent les essais tentés contre le kala-azar. Nicolle, Cortesi et Lévy, Christomano ont étudié l'action de l'arsénobenzol contre cette affection. Expérimentalement tentée chez le chien elle s'est montrée rapide et favorable. Mais, en clinique, le 606 employé chez plusieurs enfants s'est montré en général inefficace ou

peu actif. Les cas suivis sont cependant encore peu nombreux et les résultats obtenus ne peuvent point encore permettre de conclusions fermes.

IX. — Spirillose des poules.

A ces infections, toutes du domaine de la pathologie humaine, il nous faut ajouter une infection spéciale aux oiseaux et qui ne devrait pas, de ce fait, entrer dans le cadre de notre travail, purement clinique. Nous la signalerons cependant, pour être complet, et parce qu'aussi elle contribue à montrer, de façon nette, l'action de l'arsénobenzol sur les infections spirillaires. Ehrlich a étudié avec soin l'action du 606 sur ces spirilles, et voici le résumé de ses expériences : Une poule, infectée, supporte bien une dose de 0 gr. 20 par kilog. d'animal. Dans les essais tentés, la dose curative fut, à l'exception d'un animal sur 17, 0,0035 par kilog., quantité qui ne provoquait aucune réaction locale, ni générale. Si le traitement n'est institué qu'au troisième jour, quand les spirilles sont nombreux dans le sang, il faut une dose légèrement supérieure : 0,01, mais cependant 20 fois moindre que la dose toxique. Injecté à titre préventif, l'arsénobenzol confère aux animaux en expériences une immunité de durée variable suivant la dose injectée, qui fut de 30 jours pour 0 gr. 07. Après cette date et pendant un certain temps encore l'inoculation ne déterminait qu'une infection atténuée.

Ces expériences sont d'autant plus intéressantes que,

comme le dit Ehrlich, l'activité des diverses substances dans le typhus récurrent et la spirillose des poules est à peu près comparable et que l'on peut juger l'action du Salvarsan sur la fièvre récurrente par son action rapide et sûre sur la spirillose des poules.

CHAPITRE II

LE SALVARSAN DANS LES MALADIES

RELEVANT DE LA THÉRAPEUTIQUE ARSENICALE

Il s'agit ici d'affections diverses et disparates qui ne sont réunies par aucun lien symptomatologique ou pathogénique. Le seul élément commun qui nous les fasse réunir ici est le rôle plus ou moins grand que jouent, dans leur traitement, les agents arsenicaux. Il était assez naturel, étant donnée l'action déjà établie des composés à base d'arsenic dans la thérapeutique de ces diverses maladies, que l'on employât contre elles l'arsénobenzol, forme pharmaceutique nouvelle de l'arsenic organique, présentant sur les anciennes une double supériorité : action générale plus active, pouvoir toxique beaucoup moindre.

I. — Tumeurs malignes.

Isaac le premier songea à employer l'arsénobenzol dans le traitement arsenical des tumeurs malignes, et

l'appliqua dans un cas de sarcome pigmentaire hémorragique idiopathique. Il présentait le 8 février 1911 à la Société de Médecine Berlinoise le malade ainsi traité : Un homme présentait au front une tumeur noirâtre du volume du poing ; il portait sur un bras d'autres tumeurs de même aspect dont quelques-unes présentaient le volume d'une prune ; il présentait en outre des hémorragies graves, de la surdité, du vertige. On porta le diagnostic de maladie de Kaposi. Or, depuis que Köbner a insisté sur les bons effets du traitement arsenical dans cette affection, c'est à lui qu'on s'adresse surtout et Isaac employa la forme nouvelle : l'arsénobenzol. La séroréaction de Wassermann était d'ailleurs négative ; il injecta par deux fois 20 centigrammes du produit, et le résultat, dit-il, fut absolument net : le volume de la tumeur diminua rapidement et les principaux symptômes rétrocédèrent. Il est regrettable que l'on ne sache point quelle a été l'évolution ultérieure de la maladie ni ce qu'est devenu le malade.

Mieux suivi est le malade soigné par Reiss pour une affection analogue : On injecta une première fois 30 centigrammes de Salvarsan ; aussitôt l'amélioration se produisit et en une semaine les tumeurs avaient disparu. Mais, et l'on ne peut affirmer qu'il n'en ait pas été ainsi dans le cas d'Isaac, une récidive se produisit et cette fois le traitement resta sans action ; une deuxième injection d'arsénobenzol pratiquée cinq semaines après la première ne produisit aucun résultat.

Czerny, directeur de l'Institut pour l'étude du cancer, et A. Coan, ont fait de l'action du 606 sur les néoplasmes une étude plus systématique. Ils ont été conduits à cette étude par cette double considération : que d'une part l'arsenic a tenu de tout temps, dans la théra-

peutique du cancer, une place prépondérante ; que d'autre part bon nombre de cancéreux qui ne sont par ailleurs aucunement suspects de spécificité présentent cependant une réaction de Wassermann positive. Ils ont soigné en tout 12 cas : 7 tumeurs épithéliales qui se décomposent ainsi : une récidive de cancer du rectum, 1 cancer inopérable de l'estomac, trois cancers de la langue, 1 cancer de la lèvre inférieure et 1 du plancher de la bouche; 2 sarcomes : 1 sarcome de la joue et 1 du sternum; 3 cas de maladies de Hodgkin.

Les injections furent pratiquées, tantôt intramusculaires, tantôt dans la tumeur même. Les résultats furent très différents suivant le genre de tumeur considérée : Dans la maladie de Hodgkin, le 606 s'est montré à peu près inactif; dans un seul cas il se produisit une amélioration, d'ailleurs purement subjective, les lymphomes restant réfractaires à la médication, sauf un paquet ganglionnaire du creux axillaire qui se rapetissa et durcit. Dans les deux autres cas on ne nota aucune action.

Dans le cancer, les résultats furent plus encourageants : sauf dans le cas de néoplasme du plancher buccal, pour lequel d'ailleurs le Wasserman avait été négatif, on nota toujours un effet rapide et assez marqué. Les symptômes subjectifs furent assez vite calmés, la douleur surtout parut heureusement influencé, dans le cas en particulier de néoplasme de la langue, forme excessivement douloureuse. On nota de plus une modification favorable de la tumeur elle-même qui, dans plusieurs cas, sembla fondre assez rapidement. Malheureusement ces résultats furent toujours incomplets et passagers et les auteurs n'ont pas obtenu de guérison.

C'est dans les deux cas de sarcome que les résultats furent les plus nets et les plus heureux : la tumeur diminua rapidement. Chez l'un des deux malades traités, elle se nécrosa et s'élimina ; la guérison fut à tel point complète que le malade, un jeune homme, fut par la suite reconnu apte au service militaire. Un doute cependant subsiste dans ce cas, et l'hypothèse d'un syphilome n'a pas été rigoureusement écartée par un examen histologique.

En résumé, et comme conclusion à ces divers essais thérapeutiques, Czerny et Coan proposent d'employer systématiquement l'arsénobenzol dans les tumeurs malignes inopérables à réaction de Wassermann positive. Injecter des doses assez fortes (40 à 60 centigr.) et les répéter même. Ils recommandent, de plus, de faire l'injection en deux parties : injecter 20 centigr. dans la tumeur même, le reste de la quantité habituelle étant injecté dans la région fessière, ou dans une veine suivant la technique plus récente. Ce mode de traitement d'ailleurs doit être contre-indiqué lorsqu'il s'agit de cachectiques ou simplement de malades trop affaiblis.

II. — Chorée.

De même que le cancer, il est admis depuis longtemps que la chorée est favorablement influencée par la thérapeutique arsenicale. Il était donc naturel, aussi bien que pour les néoplasmes, d'employer ici le Salvarsan.

Von Bokay eut affaire à une fillette qui avait présenté un an auparavant une atteinte de chorée de gravité moyenne : six semaines de traitement par la liqueur de Fowler à l'intérieur avaient amené la guérison.

Il s'agissait cette fois d'une forme grave, avec mouvements désordonnés, ayant obligé les gardes à matelasser les bords du lit pour empêcher l'enfant de se blesser. La parole et l'alimentation étaient gênées. Von Bokay injecta 20 centigrammes d'arsénobenzol à la suite de quoi l'état s'améliora et la guérison fut obtenue complète en un mois. Aucun accident fâcheux n'a suivi l'injection de 606 sauf une névrose cutanée au niveau du point où fut pratiquée l'injection.

Les résultats de Von Bokay ont engagé Mayerhofer à essayer le même traitement dans un cas de chorée grave, datant de trois ans, chez une fillette d'une dizaine d'années. Il pratiqua deux injections successives, espacées d'un mois, la première de vingt-cinq centigrammes. le seconde de cinquante. Il vit, à la suite de ces injections, les troubles nerveux diminuer rapidement pour disparaître bientôt tout à fait. Résultat d'autant plus intéressant que la médication ordinaire de la chorée avait déjà été employée, et sans résultat.

Hahn a obtenu aussi des succès assez nets dans trois cas typiques de chorée. Dans le premier cas il s'agissait d'un fillette de 17 ans chez laquelle une première injection de quinze centigrammes amena une aggravation des symptômes avec excitation psychique. Une seconde injection de trente centigrammes, quatre jours après, fut suivie des mêmes effets immédiats, mais au troisième jour les troubles moteurs diminuèrent, un souffle cardiaque persistant disparut ; et une troisième injection de vingt centigrammes amena enfin la guérison

complète au vingt-deuxième jour du traitement. Guérison semblable obtenue en vingt-huit jours chez une fillette de 12 ans avec trois injections intraveineuses, la première de huit centigrammes, la seconde de dix. Guérison enfin en huit jours chez une fillette de 13 ans atteinte depuis deux mois d'une récidive de chorée. Dans tous ces cas les injections furent suivies passagèrement d'une excitation psychique assez marquée et d'une exacerbation nette des troubles moteurs.

En somme, dans la chorée les tentatives faites sont concordantes et les résultats furent toujours rapides et bons par le traitement à l'arsénobenzol.

III. — Anémie.

On sait quel est le rôle thérapeutique prépondérant que joue l'arsenic dans le traitement de l'anémie pernicieuse. Le 606 dans ce cas a déçu les espérances des cliniciens et ne semble pas avoir donné les résultats qu'on était en droit d'en attendre. D'après Rumpel, l'arsénobenzol serait toujours nuisible dans cette affection ; et de fait, l'ayant employé chez cinq malades atteintes d'anémie pernicieuse, il en vit une seule se rétablir et cela malgré le Salvarsan, nous dit l'auteur, non pas à cause de lui. L'injection a toujours produit des résultats funestes entraînant à la fois une diminution du nombre des globules rouges et une chute marquée de la valeur globulaire. Dans les autres anémies les résultats furent meilleurs. Les succès les plus nets furent obtenus avec les anémies de la malaria. Rumpel explique cette diffé-

rence d'action par l'épuisement des milieux hématopoïétiques qui ne peuvent réagir sous cette excitation trop violente, dans l'anémie pernicieuse ; qui au contraire ont encore une activité assez grande dans les anémies moins graves.

Les cinq cas traités par Leede confirment les suppositions de Rumpel : Il fit des injections intraveineuses à cinq malades atteintes d'anémie pernicieuse. Quatre d'entre elles moururent rapidement, l'une en 30 heures, la dernière en 14 jours. Bien que l'injection ait été faite dans des cas désespérés, elle semble cependant avoir nettement accéléré la marche de la maladie. Dans le cinquième cas, bien que la mort n'ait pas suivi l'injection de Salvarsan, le résultat fut cependant très nettement défavorable.

Les conclusions de Rumpel paraissent donc exactes et se peuvent appuyer déjà sur dix cas bien observés : l'arsénobenzol s'est toujours montré nuisible dans l'anémie pernicieuse.

IV. — Psoriasis.

Dans le psoriasis les résultats obtenus par les divers auteurs avec le 606 sont assez variables.

Géronne et Huggenberg ont appliqué la méthode à deux cas de psoriasis palmaire plantaire généralisé et ont obtenu la guérison des plaques en 8 à 10 jours.

Alexis Spatz injecta du Salvarsan chez un syphilitique qui présentait un psoriasis étendu du cuir chevelu et d'une partie de la face. Après l'injection il se produisit

une desquamation rapide. En 13 jours la surface fut décapée et la peau apparut, rosée et souple.

Charles Schwabe, dans le service d'Herscheimer, à Frankfurt-sur-Mein, a traité quelques cas de psoriasis par la même méthode. Le premier malade présentait une forme tenace ayant résisté à toute thérapeutique antérieure. 40 centigrammes de Salvarsan provoquèrent une réaction nette avec rougeur et prurit; puis, après 3 jours, ces phénomènes se calmèrent, la desquamation s'activa; mais au sixième jour les infiltrations recommencèrent à nouveau. Dans deux autres cas, on nota une aggravation de l'état local et même l'apparition de taches nouvelles. Dans une dermatite exfoliante, à base de psoriasis, chez une jeune fille de 17 ans, on observa une marche analogue mais avec une amélioration passagère.

Thiroloix a présenté à la Société médicale des Hôpitaux un cas de guérison en 5 jours, par une injection de 60 centigrammes, d'un psoriasis tenace à larges plaques.

Castaigne cite quelques autres cas et faisant la statistique globale trouve 14 cas publiés. Les résultats y furent les suivants : 4 guérisons, 1 résultat médiocre, 9 échecs.

A ces cas connus, nous pouvons ajouter 2 observations inédites que nous devons à l'obligeance de notre maître, M. le professeur Vedel :

Observation I

(Communiquée par M. le professeur Vedel)

A... Jean, 52 ans, maréchal-ferrant à Jonquières, entre le 13 octobre 1910, à la clinique des maladies syphilitiques et cutanées, salle Ricord, n° 29, pour un psoriasis généralisé.

Ce psoriasis a débuté à l'âge de 23 ans, et se répèterait depuis lors une ou deux fois par an, chaque poussée ayant une durée de trois à quatre mois.

Il s'agit en l'espèce d'un psoriasis frontière à l'érythrodermie exfoliatrice, avec violentes *démangeaisons*, surtout la nuit, empêchant le repos. Le malade buvait 3 litres de vin par jour. La médication ordinaire était restée sans résultat, et l'analyse des urines du 3 janvier indiquant : Quantité, 2.100 cc. ; densité, 1.017 ; réaction acide ; urée par litre, 11 gr. ; chlorures p. l., 12 gr. 30 ; albumine et sucre, néant. On esssaie les injections de 606.

Le 7 janvier : Injection interveineuse de 60 centigr. de Salvarsan parfaitement supportée. Maximum thermique, 36°9.

Le 9 janvier, on ne note pas de modification appréciable dans l'aspect des lésions cutanées, mais on constate que la peau est plus souple, et le malade affirme que ses démangeaisons ont très fortement diminué et qu'il peut, par suite, reposer.

Du 15 au 20 janvier : Grippe thoracique intercurrente.

Le 2 février : Injection intramusculaire neutre de 60 centigr. de Salvarsan, mi-partie dans chaque fesse. Cette injection provoque le jour même une douleur violente qui devient intolérable le 6 février, puis va s'atténuant graduellement :

Température :	37°	— 37°7		le 1er jour
—	37°2	— 37°6	— 38°3	le 2me jour
—	37°4	— 37°7	— 37°9	le 3me jour
—	36°7	— 37°2	— 37°4	le 4me jour

puis apyrexie.

Cette deuxième injection de 606 a encore accentué l'assouplissement de la peau. Elle a de plus marqué nettement, à nouveau, son action sur les démangeaisons. Celles-ci quinze jours après la première injection avaient récupéré une partie de leur acuité. Elles cessent presque complètement après la deuxième injection.

Mais, à la date du 20 février, on ne constate pas de changement d'aspect des lésions cutanées, et l'on reprend alors les bains amidonnés et gélatineux, ainsi que le glycérolé cadique qui n'avaient donné aucun résultat au début.

L'amélioration des lésions se marque maintenant de jour en jour, et le malade sort le 29 mars, en très bon état.

Après avoir bénéficié de six mois d'accalmie, le malade est rentré de nouveau dans le service avec une nouvelle poussée de psoriasis généralisé et démangeant, qui résiste depuis trois mois à la médication par les bains d'amidon et le glycérolé cadique au 1/10.

Observation II

(Communiquée par M. le professeur Vedel)

P... Gaston, 52 ans, chauffeur, entré le 26 avril 1911, salle Ricord, n° 22 (Clinique des maladies syphilitiques et cutanées).

Psoriasis remontant à 4 à 5 ans sous forme de larges placards à bords festonnés, occupant principalement le tronc en avant et en arrière et le cuir chevelu. Quelques éléments sur les cuisses, rien sur les bras. Il s'agit d'un psoriasis avec démangeaisons surtout nocturnes bien que ce malade ne soit pas alcoolique.

Il n'est pas possible de savoir exactement si ce malade a été spécifique.

D'une part il aurait eu, à *l'âge de 25 ans*, une hémiplégie gauche qui n'a pas laissé de traces et il a été soigné à plusieurs reprises, en raison de ce commémoratif, par des injections mercurielles, sans résultat sur les manifestations psoriasiques.

D'autre part il prétend n'avoir jamais eu de chancre, est père de 7 enfants bien portants et le séro de Wassermann s'est montré négatif le 19 avril 1911.

L'analyse des urines du 24 avril donne : quantité 1100 cc., densité 1025, réaction acide, urée par litre 17 gr. 9, chlorures 19 gr., albumine et sucre néant.

Le 26 avril. Injection intraveineuse de 0,55 centigr. de Salvarsan en solution *acide* dans 225 cc. d'eau salée à 7/1000, parfaitement supportée.

Le 3 mai. Les placards de psoriasis paraissent simplement un peu plus pâles. On pratique une deuxième injection intraveineuse de 606, 0,55 centigr. alcalinisé à XV gouttes de soude à 15 p. 100, à la suite de laquelle on note des frissons, des sueurs et des vomissements abondants.

Le 6 mai. On ne trouve aucune modification des lésions.

Le 20 mai. Pas de changement non plus. Aurait maigri d'un kgr. L'analyse des urines donne : quantité 1100 cc., densité 1025, réaction acide, urée 19 gr. par litre, chlorures 18 gr. 50, albumine et sucre néant.

Le 24 mai. Troisième injection intraveineuse de 0,50 centigr. de Salvarsan alcalinisée à XX gouttes, qui est cette fois très bien tolérée.

Cette série d'injections intraveineuses n'a pas donné de résultat appréciable. Il semble même que les lésions ont un peu augmenté de nombre.

Ce malade revient nous voir en octobre 1911, toujours dans le même état. On pratique, le 9 octobre, une quatrième injection intraveineuse de 0,60 centigr. alcalinisé à XXIII gouttes, qui est parfaitement supportée. Or, 4 à 5 jours après cette injection, nous constatons une amélioration qui va s'accentuant et trois semaines après les lésions ont presque complètement disparu, chose d'autant plus étonnante que 3 injections antérieures faites en série n'avaient produit aucun effet.

On peut dès lors se demander quel rôle a pu jouer le 606 en l'occurrence. Il semble, vu l'absence de tout traitement local, que l'injection ait entraîné ce résultat favorable.

Mais, après un mois environ, les lésions ont commencé à reparaître et actuellement (janvier 1912) le malade se trouve sensiblement dans le même état qu'avant le traitement arsenical.

En somme, bien que ces résultats ne soient pas concordants, ils présentent cependant un assez grand intérêt si l'on considère que la plupart des malades traités présentaient des formes graves, tenaces, ayant jusque-là résisté à tous les traitements employés. Le traitement du psoriasis par l'arsénobenzol remet d'ailleurs

en question les rapports de cette lésion cutanée avec la syphilis, et la possibilité de cette parenté morbide n'est nullement infirmée par les échecs de la thérapeutique nouvelle. On sait que les lésions parasyphilitiques s'affranchissent de leur cause première et ne sont plus accessibles à son traitement.

V. — Lichen ruber Plan.

Dans le Lichen ruber Plan les résultats obtenus sont assez comparables à ceux qu'a fournis le psoriasis, aussi les exposerons-nous brièvement : L'action de l'arsénobenzol fut inconstante et pas toujours favorable. On a noté des rechutes et en résumé on a publié trois guérisons et trois échecs.

Les cas de Schwabe sont intéressants : Le succès dans les premiers jours après l'injection fut très net : rougeur vive d'abord et desquamation partielle des nodules de lichen Plan, puis guérison rapide en une cicatrice pigmentée. Mais, au bout de 10 jours, récidive sous forme d'une éruption aiguë de nodules typiques. Deux cas de lichen ruber des muqueuses ne furent nullement modifiés par 0 gr. 30 de Salvarsan.

CHAPITRE III

LE SALVARSAN DANS DIVERSES MALADIES

NON PARASITAIRES ET NON JUSTICIABLES DU TRAITEMENT ARSENICAL

Les expérimentateurs, dans la plupart de ces cas, ont été conduits à employer l'arsénobensol par des liens d'analogie souvent assez vagues. Médication tentée le plus souvent à tout hasard, soit parce que les traitements antérieurement employés étaient restés inefficaces, soit parce que le bruit fait autour du médicament nouveau portait naturellement le clinicien à se servir d'une arme aussi connue, il a donné dans ces maladies disparates des résultats extrêmement variables ainsi qu'il fallait s'y attendre. Quelquefois tentative heureuse, la médication par le 606 est restée le plus souvent inefficace.

1. — **Typhus exanthématique.**

Tcherno Schwartz et Holpern ont été conduits à employer le Salvarsan dans le typhus exanthématique par les analogies, tout au moins étiologiques (contagion) qu'il présente avec le typhus récurrent. Deux malades ont été traités. L'un était âgé de seize ans : au huitième jour de l'affection, on lui injecta trente centigrammes de 606. Dès la quatrième heure après le traitement des sueurs profuses se produisent, la température baisse et sept heures après l'injection le thermomètre est à 36°8. Malheureusement il remonta bientôt au-dessus de 39° tandis que le malade présentait des frissons violents. L'évolution ultérieure ne parut pas modifiée.

La seconde malade était une jeune femme de 28 ans ; au huitième jour de son affection, on lui fit une injection intraveineuse de 35 centigr. Une demi-heure après, les frissons apparaissent, puis des convulsions, et enfin la malade perd connaissance. Quand elle revient à elle, elle présente de nouveau des frissons, puis des convulsions, l'activité cardiaque baisse progressivement et la malade succombe moins de trois heures après l'injection. La symptomatologie est celle d'un empoisonnement massif par l'arsenic, sans que l'on puisse incriminer la décomposition de l'arsénobenzol, récemment préparé.

II. — Variole. — Vaccine.

Contre la variole, le Salvarsan, s'il s'est montré moins nocif, n'a pas fait preuve d'une activité beaucoup plus grande. On l'a jugé surtout par son action sur la vaccine, plus facile à observer et à suivre. Marks-en a fait l'étude expérimentale et Camus cliniquement n'a pu noter aucune action nette. Nous pouvons résumer ces essais par les conclusions de Nicolle à la Société de biologie : « L'action du Salvarsan sur la vaccine paraît nulle. Il semble peu probable que le 606 puisse être appliqué avec succès au traitement de la variole. » Haller, cependant, aurait obtenu deux résultats heureux par l'arsénobenzol dans deux cas de variole.

III. — Staphylococcies et streptococcies aiguës.

L'action du Salvarsan sur diverses infections aiguës à cocci, et expérimentalement sur leurs agents pathogènes, a été étudiée par Lucksch. *In vitro*, ce produit exerce une action inhibitrice intense sur le développement des germes, et en particulier du diplococcus lanceolatus, du méningocoque, du staphylocoque pyogène. Ces recherches *in vitro* furent confirmées par des expériences *in vivo* faites sur le lapin. Lucksch injectait dans le péritoine de ces animaux des cultures virulentes de strepto-

coques et remarqua qu'une injection intraveineuse de Salvarsan empêchait dans certains cas la mort de l'animal ; lorsque l'issue fatale survenait néanmoins, elle était toujours nettement retardée. Les mêmes résultats furent obtenus avec le staphylocoque. Ces expériences étaient encourageantes et permettaient d'espérer de bons résultats cliniques dans le traitement des affections à staphylocoques et à streptocoques. Lucksch a opéré à Prague, dans le service de Rubritius, et présente cinq observations intéressantes. Une femme de 44 ans présentait une périrectite avec phlegmon des parois abdominales et état infectieux très grave. On lui fit, in extremis, une injection d'arsénobenzol. Le traitement ne pouvait pas produire de résultats et la malade succomba sans que sa mort ait paru hâtée ni retardée par cette thérapeutique. Un autre malade présentait une ostéite du fémur, avec phlegmon et arthrite du genou. On n'eut recours dans ce cas encore au Salvarsan que lorsqu'on le jugea désespéré ; malgré la gravité de l'état du malade les effets produits furent notables : la température baissa progressivement ; l'état général s'améliora, la langue redevint humide et la parole possible. Mais après cette rémission passagère les symptômes reprirent, et le malade mourut de septicémie. Le Salvarsan fut employé encore dans trois cas de gravité moindre. Il s'agissait de phlegmons purulents graves des membres. L'auteur injecta 30 centigr. d'arsénobenzol et obtint une défervescence en lysis avec disparition progressive des symptômes et *restitutio ad integrum* du membre lésé.

IV. — Fièvre de Malte.

M. le professeur Vedel, qui a appliqué la médication d'Ehrlich dans un cas de fièvre de Malte, a bien voulu nous confier son observation, encore inédite. Nous la reproduisons ici :

Observation III

(Communiquée par M. le professeur Vedel)

P... Eugène, 29 ans, cultivateur à Fabrègues, entre le 1er décembre 1910 à la clinique des maladies syphilitiques et cutanées, salle Serre, n° 4.

Syphilis remontant à 3 ans et demi, traitée seulement par une série d'injections, un peu de sirop de Gibert et 140 pilules de protoïodure.

Malgré ce traitement des plus insuffisants, santé satisfaisante jusqu'en 1910. Pas d'accidents spécifiques depuis longtemps. Le 28 août 1910, brusquement, s'installe un état fébrile avec frissons, sueurs, céphalée et courbature générale, sans perte d'appétit ni toux, qui va durer 4 mois, la température se maintenant entre 38° et 39°, avec, par longs intervalles, quelques jours seulement d'apyrexie.

A l'entrée du malade à l'hôpital, on note, en dehors de la fièvre, des sueurs, de la céphalée, des douleurs musculaires, de l'amaigrissement, sans aucuns symptômes gastro-intestinaux, ni aucuns signes thoraciques.

Le 7 décembre, l'analyse des urines indique : quantité des 24 heures 1550 cc. Réaction acide, densité 1014. Urée, 11 gr. 5 par litre. Chlorures par litre 11 gr. 10, ni sucre, ni albumine, et le 3 janvier 1911 : quantité 1850. Densité 1013. Réaction acide. Urée 9 gr. 75 par litre. Chlorures par litre 10,10. Albumine et sucre néant.

La courbe thermique présente des oscillations très nettes avec maxima vespéraux. Séro de Wright positif à 1 pour 60. Le traitement institué dès l'entrée : quinine et injection de bibromure de mercure restant sans résultats, on a recours à la médication par le 606 contre cette fièvre de Malte survenue chez un ancien spécifique. Le 4 janvier 1911, injection intraveineuse de 60 centigr. de Salvarsan alcalinisé et dilué dans 250 cc. d'eau salée à 7/1000.

Cette injection développe, dans les heures qui suivent une réaction très intense avec céphalée très forte, frissons violents, sueurs, vomissements et maxima thermique de 40°; alors que l'état fébrile ne se marquait que par des 38°.

Le malade reste dans le service jusqu'au 12 janvier ; la courbe thermique n'a pas été modifiée par l'injection, et l'état général n'a pas bénéficié de cette médication.

Il n'a été fait qu'une injection intraveineuse de 0,60 centigr. Mais en raison des phénomènes réactionnels violents développés par l'injection, et de l'absence de résultat sur la fièvre et l'état général, on n'a pas cru devoir pousser plus avant cette tentative thérapeutique. Le malade a été dirigé sur le service de la clinique médicale où sa fièvre a continué et d'où il est sorti sans être guéri.

V. – Ophtalmie sympathique.

L'ophtalmie sympathique a été considérée par quelques auteurs comme justiciable de la thérapeutique arsenicale d'Ehrlich. Infection de nature encore inconnue, on pouvait lui supposer un spirille comme agent pathogène, et même s'il ne s'agit que d'une bactérie banale, les

recherches expérimentales et les résultats cliniques de Lucksch permettaient d'espérer une action favorable.

Les premiers essais ont été tentés par Fleischer qui dans deux cas traités par des injections intraveineuses n'a pas obtenu d'amélioration appréciable. Il faut remarquer cependant que l'application du médicament fut tardive et les doses injectées très faibles. Flemming, dans un autre cas, ne fut pas plus heureux. Siegrist par contre eut un résultat intéressant dans un cas d'ophtalmie sympathique, que l'examen clinique et l'anatomo-pathologie démontrèrent nettement non syphilitique. La réaction de Wassermann fut négative. La première injection de Salvarsan, à la dose de trente centigrammes, amena une amélioration notable, puisque l'acuité visuelle passa de 0,15 à 0,90.

De Ridder eut à soigner un cas cas d'ophtalmie sympathique de l'œil droit. Cette affection s'était déclarée après l'énucléation de l'œil gauche pour une blessure par éclat de bois. L'atropine et la dionine restant sans effets, on fit une injection intramusculaire de 606 à la dose de soixante centigrammes. Quinze jours après, le corps vitré commença à s'éclaircir ; il devint tout à fait transparent et permit de voir la papille au bout d'un mois. Le malade qui comptait à peine les doigts présente aujourd'hui une vision de 1/4.

Darier, commentant ces faits, est d'avis que l'on n'en peut tirer encore de conclusions fermes, mais qu'ils sont dignes d'intérêt et qu'il s'en faut souvenir à l'occasion.

VI.— Epilepsie.

Bogrov a appliqué l'arsénobenzol au traitement de l'épilepsie et semble avoir obtenu un résultat heureux. La névrose s'était installée à l'âge de deux ans chez un homme qui avait reçu à l'âge de cinq mois un traumatisme céphalique.

Le sujet contracta peu après la syphilis sans que l'on ait pu constater l'accident primaire. Les crises convulsives, rares au début, augmentèrent vers l'âge de dix ans de fréquence et d'intensité, pour disparaître presque entièrement entre 21 et 23 ans. Elles reparurent sous l'influence de chagrins et se reproduisirent si fréquemment, malgré les bromures et l'arsenic, que tout travail devint impossible.

La forme la plus fréquente était l'accès vertigineux se reproduisant de trois à cinq fois par jour, avec, par intervalles plus espacés, quelques accès convulsifs typiques. Le tableau était celui de l'épilepsie essentielle ; l'influence du traumatisme était douteuse ; le rôle de la syphilis était nul car cette infection s'était produite ultérieurement à l'apparition de la névrose ; elle était d'ailleurs, ou paraissait actuellement guérie, ne laissant aucune trace et le malade ayant eu des enfants bien portants. Sur les instances même du malade on injecta une première fois 40 centigrammes de Salvarsan ; les crises, à la suite de cette injection, disparurent pendant deux jours, un léger accès vertigineux reparut le troisième jour ; en 18 jours on ne nota que 5 accès dont

un seul de quelque gravité et qui céda d'ailleurs à des inhalations d'ammoniaque. Après ce laps de temps, une seconde injection de soixante centigrammes fut pratiquée. Depuis, les crises sont devenues très espacées et elles ont diminué considérablement de durée et d'intensité : elles ne s'accompagnent plus de perte de connaissance ni d'amnésie.

VII. — Lèpre.

Les auteurs sont assez nombreux qui ont employé l'arsénobenzol contre la lèpre. Cette maladie, dont la thérapeutique encore n'arrête l'évolution, entraînait naturellement à des recherches du côté du Salvarsan. Il ne semble malheureusement avoir ici aucune action utile.

Ehler a traité 7 malades par cette méthode. 6 d'entre eux étaient atteints de lèpre tubéreuse, le septième présentait un cas de lèpre anesthésique. Dans ces divers cas, Ehler pratiqua des injections d'arsénobenzol, chez les uns tous les six jours, chez les autres toutes les trois semaines. Dans tous les cas, la médication fut bien supportée et n'occasionna aucun trouble : on n'observa qu'une fois une réaction thermique avec température à 38°4. Mais, si la médication fut inoffensive, elle fut tout aussi inefficace : c'est à peine si l'on crut trouver à la fin du traitement les bacilles un peu plus granuleux.

Isaac, Senator et Blenda ne semblent pas avoir eu plus de succès. Ils ont traité un malade qui présentait sur les membres supérieurs et inférieurs de petits nodules bruns. Le diagnostic de syphilis fut d'abord porté et le

traitement par le Salvarsan institué. La première injection n'ayant amené aucun résultat, le malade fut examiné plus soigneusement et la vraie nature lépreuse de son affection fut reconnue. Le traitement arsenical fut continué, deux injections encore furent pratiquées, mais elles n'eurent pas plus d'action que la première.

Giosefi s'adressa à un lépreux qui présentait une réaction de Wassermann positive. Il institua le traitement arsenical d'Ehrlich, mais n'obtint aucun résultat. Il put se convaincre que le sang ne déterminait pas la léprolyse du bacille.

Jeanselme n'a pas été plus heureux que ses devanciers et a attaqué en vain par le Salvarsan trois cas de lèpre. Le premier malade présentait de larges placards érythémato-circinés et des troubles amyotrophiques très marqués. Quatre injections de 40 à 50 centigr. furent faites successivement. La réaction générale était modérée, mais chaque fois les placards circinés présentaient une légère turgescence. Tout rentrait bientôt dans l'ordre et la maladie poursuivit son cours normal sans modification de l'exanthème, de l'anesthésie ni des maux perforants.

Un autre malade présentait une névrite lépreuse très douloureuse. A chacune des deux injections, pratiquées aux mêmes doses que les précédentes, on vit s'accentuer pendant quelques heures son exanthème maculaire ; mais son état ne s'améliora point et ses douleurs ne furent nullement calmées. Même réaction générale légère, sans amélioration de l'état morbide, dans un cas de lèpre nodulaire, malgré trois injections intraveineuses de Salvarsan aux doses de 23, 40 et 30 centigr.

Monte Santo seul a obtenu un résultat heureux par l'action du 606, sur 4 cas de lèpre traités par ce médicament. Il était question dans ce cas d'une forme ulcéreuse.

Voici d'ailleurs en quelques mots les conclusions de Monte Santo sur la méthode : Le Salvarsan, injecté à petites doses, est sans action sur le bacille lépreux. Les doses moyennes ont une certaine action qui se traduit, au niveau des exanthèmes, par la réaction d'Herscheimer (très nette dans les 3 cas de Jeanselme). Les fortes doses présentent sûrement une action destructive sur le bacille de Hansen ; mais cette action est insuffisante pour empêcher l'invasion de l'organisme.

Le Salvarsan, d'après Monte Santo, provoquerait la cicatrisation des ulcères lépreux mais n'agirait pas sur les lépromes, de sorte qu'en somme il reconnaît deux indications au traitement de la lèpre par l'arsénobenzol : le début de l'affection, quand les bacilles sont encore très peu nombreux ; les formes ulcérées.

M. le professeur Vedel a bien voulu nous confier une observation intéressante à ce sujet :

Observation IV

(Communiquée par M. le professeur Vedel)

M. M..., 31 ans, forgeron, entré le 1er avril 1910, dans le service des maladies syphilitiques et cutanées, salle Ricord, n° 30.

Lèpre maculeuse et tuberculeuse, remontant à 1905. Le début s'est fait, le malade étant au Brésil, par la face et sous forme de petites saillies lenticulaires, d'abord blanches et disséminées, puis rouges et confluentes. L'évolution a été rapide et

l'on se trouve actuellement en présence d'un cas de lèpre mixte des plus avancés.

La face est toute entière envahie par de gros lépromes, du volume d'un pois à celui d'une noisette, en grande partie ulcérés, hypertrophiés, notamment au niveau du nez, des lèvres et des oreilles, mais ne présentant presque aucun intervalle de peau saine. Les extrémités sont épaissies, violacées, avec un processus de nécrose mutilante au niveau des dernières phalanges.

On trouve également des nodules lépreux au niveau de la langue, des piliers du voile du palais, du gland, de l'épididyme, des bords palpébraux, des fosses nasales. De ci, de là, à la surface des téguments, notamment aux membres inférieurs, on note quelques ulcérations, mais surtout de larges taches brunes et de nombreux placards pigmentés ou décolorés, au niveau desquels on relève des signes de thermoanalgésie. On commence à faire prendre à ce malade de l'huile de Chaulmoogra; mais on ne peut, en l'état de révolte de l'estomac, dépasser la dose de 60 gouttes *pro die*.

Cette médication ne donnant pas de résultat appréciable, on pratique, en juillet et août 1910, une série de 20 injections intraveineuses d'oxycyanure de mercure, à raison de 0 gr. 02 tous les deux jours.

Ces injections eurent pour effet d'améliorer considérablement une iritis double qui s'était installée en juin; de faire cesser la céphalée dont souffrait depuis longtemps ce malade, chez lequel il n'a pas été possible de mettre en évidence une syphilis ancienne. Elle eut aussi pour résultat de faire affaisser un peu les nodosités lépreuses et de faire cicatriser quelques ulcérations; mais cette amélioration fut de courte durée. L'état était revenu, un mois après, ce qu'il était, ou peu s'en faut, avant les injections mercurielles. Une deuxième série d'injections intraveineuses fut alors instituée dans les mêmes conditions; mais cette fois, après la cinquième piqûre, se produisit une phlébite du bras qui vint interrompre ce traitement; et l'on eut alors recours aux injections intramusculaires d'hectargyre, aux doses massives de 0 gr. 40, 3 fois par semaine. Il fut ainsi fait d'abord 7 injections de 2 ampoules d'hectargyre B;

puis, en raison d'un peu de stomatites, 3 injections d'hectine à 0 gr. 40, enfin trois injections d'hectargyre à 0 gr. 40. Au total, du 12 octobre au 15 novembre 1910, le malade reçut ainsi 5 gr. 20 d'hectine et 0 gr. 30 d'oxycyanure. Cette fois encore les effets de la médication furent peu importants et éphémères.

L'huile de Chaulmoogra fut reprise à la dose seulement tolérable de 40 à 60 gouttes par jour, sans entraîner de modification notable.

Entre temps, les examens de mucus nasal montraient toujours la même richesse en bacille de Hansen. Le 28 janvier 1911, une ponction lombaire fut pratiquée, et l'on ne trouve pas de réaction méningée.

Le 2 février fut pratiquée une première injection intraveineuse alcaline de 0 gr. 60 de Salvarsan. A la suite de cette injection, céphalée, vomissements, et 38°2 le jour même. Constatation d'urobiline et d'urobilinogène 24 heures après. Le 3 février, une nouvelle ponction lombaire montra seulement l'hypotension du liquide céphalo-rachidien.

Le 8 février, on note d'abord une amélioration de l'état général, mais aussi et surtout un affaissement des tubercules entraînant une diminution de volume de la face. Une deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 50 est pratiquée dans les mêmes conditions.

Le 11 février, on note en plus la cicatrisation de quelques ulcérations.

Mais cette amélioration, de même ordre que celle obtenue déjà avec la médication mercurielle, fut aussi éphémère qu'elle; et, dès le mois de mars, on pouvait dire que le bénéfice de la médication arsenicale par le 606 n'existait plus.

Depuis cette époque, la situation du malade est restée quasiment ce qu'elle était avant tout autre traitement; en sorte que l'on peut dire que le 606 n'a eu, en l'espèce, qu'une action des plus fugaces et n'a, pas plus du reste que les autres médicaments employés, exercé une action appréciable sur l'évolution de ce cas de lèpre avancée, mais en somme stationnaire depuis deux ans.

La séro-réaction de Wassermann, pratiquée le 3 avril 1911, a donné un résultat *légèrement* positif.

CONCLUSIONS

La division que nous avons adoptée pour passer en revue les maladies nombreuses et diverses contre lesquelles on a dirigé un traitement arsenical par le dioxydiamidoarsénobenzol, nous pouvons la conserver encore pour classer les résultats obtenus, et, d'après ce que nous avons dit au début de cette thèse, on pouvait s'y attendre.

Les maladies à protozoaires et en particulier les maladies à spirilles furent le premier but visé par Ehrlich et Hata. Contre ces affections, le Salvarsan n'est point une médication empyrique dont le hasard seul et l'expérience clinique ont permis d'apprécier la valeur thérapeutique. On a été conduit non seulement à employer mais encore à synthétiser ce corps par une longue suite de recherches bactériologiques et cliniques dont nous avons succinctement tracé les grandes lignes dans notre introduction. La pratique a vérifié en grande partie ce que le laboratoire a permis de prévoir. Les affections à spirilles sont justiciables de la thérapeutique arsenicale d'Ehrlich et l'arsénobenzol est ici doublement précieux, car non seulement son action est rapide et heureuse, mais encore il

comble un vide de notre thérapeutique, jusqu'à ce jour bien désarmée vis-à-vis d'un certain nombre de ces affections.

On peut présenter le Salvarsan comme le traitement vraiment spécifique du typhus récurrent. Toutes les observations publiées sont concordantes et elles sont assez nombreuses pour que l'on puisse, d'ores et déjà, avancer de façon ferme cette affirmation.

Dans l'angine de Vincent, le même agent thérapeutique, employé en particulier en applications locales, semble avoir une action tout aussi active en même temps qu'inoffensive. Si le peu de gravité que présente souvent cette affection rendait en général peu utiles les injections de Salvarsan, nous ne voyons pas pourquoi, ainsi que le demande Gouget, on n'emploierait pas systématiquement les applications locales inoffensives de 606 contre une maladie souvent longue et toujours douloureuse.

Les résultats sont tout aussi encourageants contre la framboesia et leur petit nombre seul empêche de les présenter encore comme probants.

Même objection pour les résultats de Braden dans la maladie du sommeil, objection à laquelle Darré et Mortin, rendus méfiants par leur longue expérience clinique de cette maladie, donnent une grande valeur.

Dans la filariose, la bilharziose, le bouton d'Orient, le Kala-Azar, il ne s'agit que d'essais isolés, intéressants au point de vue recherche, mais ne pouvant encore entraîner de conséquences pratiques.

Dans la malaria, enfin, les résultats furent peu favorables, et si, dans certains cas, l'arsénobenzol semble pouvoir être de quelque utilité, dans les fièvres tierces, en particulier, on peut dire qu'en général il se présente

ici comme une thérapeutique peu active et souvent infidèle.

Si on passe maintenant au groupe des *affections justiciables de la thérapeutique arsenicale*, le Salvarsan se présente, disent Castaigne et Gouraud, « comme une médication plus active augmentant le pourcentage des résultats sans en changer la nature ». Cette appréciation nous paraît un peu trop favorable à la méthode : Dans les tumeurs malignes l'action de l'arsénobenzol est toujours incomplète et légère si tant est qu'elle soit bien réelle ; et on est facilement induit en erreur dans l'interprétation des résultats lorsqu'il s'agit d'états morbides aussi durables et aussi polymorphes dans lesquels des poussées congestives, des infections surajoutées, la confusion possible avec des syphilomes, rendent toujours douteuse la part due à la médication dans l'amélioration constatée, et d'ailleurs toujours passagère.

Que l'on puisse, ainsi que le veulent Czerny et Coan, employer le Salvarsan dans les cas de tumeurs malignes inopérables, nous n'y voyons aucun inconvénient, d'autant plus que l'issue fatale est de toute façon inévitable et qu'aucun autre médicament ne saurait dans ces cas être préféré au 606. Mais, en règle générale, le Salvarsan ne peut pas être considéré comme un traitement du cancer.

Dans l'anémie pernicieuse le Salvarsan s'est montré non seulement inutile, mais encore franchement nuisible, et, bien qu'il ait été souvent injecté dans des cas désespérés, il semble avoir nettement hâté l'issue fatale.

Dans la chorée, les résultats sont plus favorables, et il semble bien que l'on se trouve, devant l'arsénobenzol, en présence d'un agent thérapeutique actif, utile surtout dans les cas rebelles à la médication ordinaire. Dans le

psoriasis, les résultats furent éminemment variables suivant les auteurs. L'action possible est prouvée par la réaction d'Herscheimer, mais les résultats cliniques ne furent pas toujours nettement favorables.

En résumé, action favorable sur la chorée, douteuse sur le psoriasis, peu nette sur les tumeurs malignes, nocive sur l'anémie pernicieuse.

Reste enfin le groupe des *affections diverses* dans lesquelles le Salvarsan fut employé sans qu'il fût permis de les rattacher par aucun lien aux maladies à spirilles et sans qu'elles aient été considérées jusqu'ici comme justiciables de la thérapeutique arsenicale. Médication employée souvent par curiosité pure ou par entraînement, indiquée peut-être quelquefois par l'insuffisance des autres moyens thérapeutiques, tentée peut-être aussi parce que la spécificité de son pouvoir antiseptique, de son action antixénique, pour employer le mot de notre maître, M. le professeur Grasset, n'était pas rigoureusement établie, et que l'on pouvait jusqu'à un certain point considérer comme active contre des bacilles ou des cocci un agent qui faisait merveille contre les spirilles, l'arsénobenzol n'a pas donné les résultats qu'on semblait en attendre sans avoir cependant de bonnes raisons pour les escompter.

Dans le typhus exanthématique on lui doit un décès si l'on ne lui doit point de guérison. Inactif contre la variole, il n'a pas eu d'action plus nette contre le streptocoque ou le staphylocoque.

Il est resté absolument inactif dans la fièvre de Malte. Dans l'épilepsie on n'a pu signaler qu'une amélioration. Dans la lèpre enfin, Monte Santo est le seul qui ait obtenu un cas de guérison et ses conclusions optimistes semblent tout au moins prématurées. Les résultats furent

plus encourageants dans l'ophtamie sympathique et l'amélioration notable de quelques cas est d'autant plus intéressante qu'on se trouve ici en présence d'une affection, dont aucun remède, jusqu'ici, n'arrêtait l'évolution progressive.

En résumé, si nous laissons à l'écart les maladies pour lesquelles les essais trop peu nombreux ne permettent encore aucune conclusion légitime, l'arsénobenzol se présente comme un traitement vraiment spécifique du typhus récurrent et comme un bon traitement de l'angine de Vincent. Il semble logique de l'employer dans les cas de chorée grave ou chronique, dans la Frambœsia, la typanosomiase, l'ophtalmie sympathique, affections dans la plupart desquelles on n'a du moins pas d'agent meilleur à lui opposer. Par contre son action est douteuse, nulle ou dangereuse dans la malaria, le cancer, l'épilepsie, le typhus exanthématique, le Kala-Azar, l'anémie pernicieuse.

Ces résultats défavorables ne doivent point nous faire oublier son utilité incontestable dans les maladies parasitaires à spirilles et l'on ne peut lui tenir rigueur de se montrer inactif vis-à-vis d'affections qu'il n'avait jamais été destiné à combattre.

Il ne faut pas oublier non plus cependant que le Salvarsan est une arme à double tranchant. Thérapeutique précieuse dans certains cas, il est aussi un agent éminemment toxique que l'on ne doit pas employer à moins de nécessité absolue. Il est d'ailleurs des contre-indications formelles à son emploi, sur lesquelles nous n'insisterons pas, parce qu'elles sont les mêmes ici que dans la syphilis. On ne doit jamais injecter le Salvarsan chez un cachectique, chez un malade dont l'état

général est trop mauvais, et surtout avant de s'être assuré du bon fonctionnement de l'émonctoire rénal.

Nous n'insisterons pas non plus sur la technique de ces injections ; nous n'aurions rien eu de spécial à en dire. Dans les cas, rares d'ailleurs où un mode d'administration paraît préférable (comme l'injection intraveineuse dans la fièvre récurrente), nous l'avons signalé au cours de notre étude en exposant les raisons de cette supériorité. Les doses à employer ont été indiquées de même à propos de chaque affection. On peut cependant résumer en quelques mots ce qui en a été dit : Dans les maladies à spirilles où la stérilisation d'emblée doit être recherchée, il faut, sous peine de voir se produire des récidives arséno-résistantes, employer des doses fortes, et Ardin-Delteil propose 60 centigr. Dans les autres maladies infectieuses, de même que dans les maladies justiciables de la thérapeutique arsenicale, où l'action peut être plus lente sans que l'on ait à craindre de récidives, les doses faibles (*30 à 40 centigr.*), évitant tout risque d'intoxication, seront préférées.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Flandin. — Angine de Vincent traitée par le dioxydiamidoarsénobenzol (Soc. méd. des hôp., 28 avril 1911).

— Soc. de chir., séance du 26 avril 1911.

Ardin-Delteil, Nègre et Raymond.— Deux cas de typhus récurrent traités et guéris par l'arséno-benzol (Montpellier médical, 1er octobre 1911).

— Province médicale, 26 août 1911.

— Traitement du typhus récurrent par le dioxydiamidoarsénobenzol (Presse médicale, 9 décembre 1911).

Blaye (R. Le). — Le diagnostic et le traitement de l'angine de Vincent (Progrès médical, 1911, n° 47).

Bitter et Dreyer. — Action du 606 sur le typhus récurrent, *in* Chimiothérapie expérimentale des spirilloses, par Ehrlich-Hata.

Bockay (Von). — Traitement avec succès de la chorée par le dioxydiamidoarsénobenzol (Deutsch. med. Woch., 19 janvier 1911).

Bogrov (S.). — Emploi du dioxydiamidoarsénobenzol dans l'épilepsie (Prakt.Vratch, 13 mars 1911, *in* Semaine médicale, 2 août 1911).

Braden.— Action du 606 sur la trypanosomiase, *in* Chimiothérapie expérimentale des spirilloses: Ehrlich-Hata.

Camus (L.). — Le 606 agit-il sur la vaccine? (Soc. de biol., 4 février 1911).

Castaigne et Gouraud. — Valeur thérapeutique du 606 dans les maladies non syphilitiques (Journal médical français, 15 octobre 1911).

Christomano. — Le Salvarsan dans le Kala-Azar (Deutsche Medizinische Wochenschrift, n° 37, 14 septembre 1911).

Conor (A.). — Bilharziose et 606 (Bull. de la Soc. de pathologie exotique, janvier 1911).

Conseil. — Discussion sur le traitement du paludisme (Soc. des sc. méd. de Tunis, 28 décembre 1910).

Czerny et Coan. — Expériences sur le Salvarsan dans les tumeurs malignes (Münchener Medizinische Wochenschrift, 25 avril 1911).

— Emploi du dioxydiamidoarsénobenzol contre les tumeurs malignes (Semaine médicale, 10 mai 1911).

Darier (A.). — Ophtalmie sympathique migratrice transmise au singe et au lapin. Tentatives thérapeutiques avec le 606 (Clinique ophtalmologique, mai 1911).

Ehlers. — Le 606 d'Ehrlich contre la lèpre (Münchener Mediz. Woch., 4 octobre 1911).

Ehrlich. — Action du 606 sur l'angine de Vincent (Aertzlicher Verein in Frankfurt a. M., 12 septembre 1910).

Ehrlich et Hata. — Chimiothérapie expérimentale des spirilloses. (Ed. franç. par Emery, Paris, 1911).

Eyraud. — Psoriasis traité par l'arsenic (Annales de dermatologie et de syphiligraphie, avril 1911.

Fleckseder. — Action du 606 contre la malaria (Wien. Klin. Woch., 1910, n° 41).

Fleckseder (R.). — Behandlung der Malariainfektion mit Enesol « Clin » und Salvarsan (Wiener Medizinische Wochenschrift, 1910, n° 36).

Fleischer. — Deux cas d'ophtalmie sympathique traités par le Salvarsan (Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, mars 1911).

Flemming. — Le Salvarsan dans un cas d'ophtalmie sympathique (Arch. für Augerheilkunde, vol. LXXVIII).

Folta. — Le Salvarsan dans les affections du fond d'œil (Deutsche Mediz. Woch., 13 août 1911).

Fülleborn. — Remarques sur le travail du docteur Reichmann : une maladie à filaires inusitée. Guérison par l'Ehrlich-Hata (Münchener Mediz. Woch., 7 mai 1911).

Fusco. — Trypanosomes et Arsenic (Reale Acad. di Napoli, 16 juin 1910).

Gerber. — Ueber die Wirkung des Ehrlich-Hataschen Mittels auf die Mundspirocheten (Deutsche medic. Wochens., n° 46, 17 novembre 1910).

— Weilere Mitteilungen über die spirocheten der Mundsachenhähle und ihr Verhalten zu Ehrlich Hatas 606 (Verein f. Wissenschaftl Heilk. Königsberg, 28 nov. 1910).

— Nouvelles communications sur les spirochètes de la bouche et du pharynx. Action sur eux du 606 (Deutsche Med. Woch., 8 décembre 1910).

— Les affections ulcéreuses non spécifiques de la bouche et du pharynx, leur traitement par le Salvarsan (Münchener Mediz. Woch., 8 décembre 1910).

Geronne et Huggenberg. — Salvarsan et psoriasis (Berliner Klin. Woch., 1910, n° 28).

Giosefi. — Action du 606 d'Ehrlich-Hata contre la lèpre (Münchener Mediz. Woch., 6 avril 1911).

Goujet. — Le Salvarsan dans l'angine ulcéro-membraneuse (Presse médicale, 2 décembre 1911).

Haller. — Deux cas de variole traités par le Salvarsan, *in* Chimiothérapie expérimentale des spirilloses : Ehrlich-Hata.

Hahn. — Traitement de la chorée par le Salvarsan (Deutsche (Mediz. Woch., 24 août 1911).

Isaac. — Sarcomatose hémorragique multiple traitée par le dioxydiamidoarsénobenzol (Société de médecine berlinoise, séance du 8 février 1911).

Iversen. — Ueber die Wirkung des Salvarsans bei Rekurrens (Münchener Mediz. Woch., 1910, n° 15).

— Die Wirkung der Salvarsans bei Malaria (Russki Wratsch, 1910, n° 27).

— Die Chemotherapeutische Wirkung des Salvarsans bei Rekurrens, Syphilis und Malaria (Russki Wratsch, 1910, n° 46).

Iversen et Tuchinson. — Sur l'action du Salvarsan sur la malaria (Deutsche Mediz. Woch., 19 janvier 1911).

Jeanselme. — Les nouvelles médications antilépreuses (Presse médicale, 2 décembre 1911).

Leede (M.-C.). — Sur le traitement de l'anémie par le Salvarsan (Münch. Mediz. Woch., 30 mai 1911).

Lucksch (M.-F.). — Traitement des maladies infectieuses aiguës par le dioxydiamidoarsénobenzol (Wiener Klin. Woch., 18 mai 1911).

Mac Intosch (I.). — Sur l'influence de la nouvelle préparation d'Ehrlich sur la fièvre récurrente des rats (Lancet, 3 septembre 1910).

Mayerhofer. — Sur les effets thérapeutiques favorables du dioxydiamidoarsénobenzol dans un cas chronique de chorée grave (Wien. Klin. Wochenschrift, 6 juillet 1911).

Michaelis. — Traitement d'Ehrlich-Hata en médecine interne (Deutsche Med. Woch., 8 décembre 1910).

Milian. — Les spirillémies, la balano-posthite infectante (Société médicale des hôpitaux, 17 mai 1911).

Montesanto (D.-E.). — Influence du Salvarsan sur les bacilles lépreux (Munchener Mediz. Woch., 7 mars 1911).

Morcks. — Action du dioxydiamidoarsénobenzol sur la vaccine expérimentale du lapin (Munchener Mediz. Woch., 13 décembre 1910).

Nichols. — Action de la préparation 606 d'Ehrlich sur spirochœta pertenuis chez l'animal, *in* the Laboratories of the Rockefeller institute medical Research.

Nicolle. — Les nouvelles acquisitions sur le typhus exanthématique (Tunisie médicale, 15 janvier 1911).

Nicolle et Comar. — Action du 606 sur la vaccine (Société de Biologie, 22 janvier 1911).

Nicolle et Conseil. — Action du 606 sur le paludisme (Bulletin de la Société de pathologie exotique, décembre 1910, n° 10).

— Traitement du paludisme (Société des sciences médicales de Tunis, 28 janvier 1911).

Nicolle, Cortesi et Lévy. — Kala-Azar et Salvarsan, cités *in* Journal médical français, 15 octobre 1911.

Nicolle et Manceaux. — Action du Salvarsan sur le bouton d'Orient, cités *in* Journal médical français, 15 octobre 1911.

Noc et Stevenel. — Prophylaxie et traitement de la syphilis et du Pian à la Martinique par le dioxydiamidoarsénobenzol (Société de pathologie exotique, 11 octobre 1911).

Nocht und Werner. — Beobachtungen über relativen Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien (Deutsché Medizinische Wochenschrift, 1910, n° 34).

Pilcher (P.-M. et J.-T.). — Chylarie unilatérale causée par la filaria sanguinis et traités par le dioxydiamidoarsénobenzol (Med. Record, 11 février 1911).

Reischmann. — Affection inusitée due à la filaire. Guérison par le d'Ehrlich-Hata (Munchener Mediz. Woch., 1er nov. 1911).

Renaun (E.). — Les filarioses.

Rhodain-Pons et Von den Branden. — Essai de traitement de la fièvre récurrente d'Afrique par le dioxydiamidoarsénobenzol (Annales de l'Institut Pasteur, juillet 1911, p. 539-550).

Ridder (de). — A propos de l'action du Salvarsan dans l'ophtalmie sympathique (Société belge d'ophtalmologie, 14 mai 1911).

Rothermand et Dale. — Recherches expérimentales sur l'arsénorésistance des spirochètes (Deutsche Mediz. Wochenschrift, 28 septembre 1911).

Schreger. — Rapport sur le traitement de la peste pulmonaire par le 606 (Munchener Mediz. Woch., 11 avril 1911).

Schwabe. — Ueber die Wirkung des Salvarsans auf Psoriasis und Lichen ruber planus (Münchener Medizinische Wochenschrift, 1910, n° 36).

Sergent, Gillot, Folley. — Typhus récurrent algérien traité par le Salvarsan (Société de Biologie, 1er juillet 1911).

Sohanidès. — Action du Salvarsan sur la bilharzia (Deutsche Mediz. Woch., 24 août 1911).

Sourdel (H.). — Un cas d'angine de Vincent, traité par la méthode d'Ehrlich (Société de thérapeutique, 8 novembre 1911).

Spatz (A.). — Action du Salvarsan sur le psoriasis (Gyogyaszat, 1910, n° 26).

Strong. — Traitement spécifique du Frambrœsia par le Salvarsan (Münch. Mediz. Wochenschrift, 14 février 1911).

Tcherno Schwartz et Holpern. — Deux cas de typhus exanthématique traité par le dioxydiamidoarsénobenzol (Russk. Vratch, 12 mars 1911, *in* Semaine médicale, 23 août 1911).

Thiroloix. — Guérison en 5 jours, par une injection de 0 gr. 60 de 606, d'un cas de psoriasis palmaire et plantaire généralisé (Société médicale des hôpitaux, 27 octobre 1911).

— Un cas de spirochétémie dans une appendicite aiguë (Soc. méd. des hôpitaux, 12 mai 1911).

Uhlenluth et Hultzer.— Les bases expérimentales des recherches chimiothérapiques au moyen des nouvelles préparations arsénicales dans les maladies à spirochètes et en particulier la syphilis (Deutsche Mediz. Wochens., 4 oct. 1910).

Werner.—Traitement moderne du paludisme (Therap. Monatshefte, mars 1911).

— Das Salvarsans bei Malaria (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1910, n° 39).

— Ueber die Behandlung der Malaria mit Salvarsan und über Chininresistenz bei Malaria (Arch. für Schiff.und Tropen-Hygiena, 1911, n° 5).

Yakimoff (W.) et Mme Kohl Yakimova.— Contribution à la chimiothérapie de la Tick Fever avec le 606 (Annales de l'Institut Pasteur, 25 octobre 1910).

— Action du dioxydiamidoarsénobenzol dans la maladie du sommeil (Russk. Vratch, 9 octobre 1910).

— Traitement de la maladie du sommeil et de la Tick Fever par le 606 (Bull. de la Soc. de pathologie exotique, 1911, n° 3, p. 141-144).

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 11 janvier 1912.
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
VIGIÉ.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 11 janvier 1912.
Le Doyen,
MAIRET.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS IX

INTRODUCTION 11

CHAPITRE I. — Le Salvarsan dans les maladies a protozoaires 16

I. Typhus récurrent 16

II. Framboesia 22

III. Angine de Vincent 23

Spirochètes de la bouche 24

Stomatites 25

IV. Balanite érosive 26

Spirillémies indéterminées 26

V. Trypanosomiase 27

VI. Malaria 28

VII. Filariose 32

VIII. Bilharziose 33

Bouton d'Orient 33

Kala-Azar 33

IX. Spirillose des poules 34

Pages

CHAPITRE II. — Le Salvarsan dans les maladies relevant de la thérapeutique arsenicale 36

I. Tumeurs malignes 36

II. Chorée 39

III. Anémie 41

IV. Psoriasis 42

V. Lichen ruber Plan 47

CHAPITRE III. — Le Salvarsan dans les diverses maladies non parasitaires et non justiciables du traitement arsenical . 48

I. Typhus exanthématique 49

II. Variole 50

Vaccine 50

III. Staphylococcies. Streptococcies 50

IV. Fièvre de Malte 52

V. Ophtalmie sympathique 53

VI. Epilepsie 55

VII. Lèpre 56

CONCLUSIONS 61

BIBLIOGRAPHIE 67

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!